

· 研究简报 ·

6-N-取代的 2, 4, 8, 10-四氯-6-硫-12H-双苯并 [d, g] [1, 3, 2]-二氧磷杂八环的合成及杀菌活性

孙家隆^{1, 2}, 王明安¹, 臧二乐¹, 陈万义*¹

(1. 中国农业大学 应用化学系, 北京 100094 2 莱阳农学院 植物保护系, 山东 青岛 266109)

摘要:通过 2, 4, 6, 8, 10-五氯-6-硫-12H-双苯并 [1, 3, 2]-二氧磷杂八环分别与四氢吡咯、六氢吡啶、吗啉、吡咯、咪唑和 1, 2, 4-三唑反应, 得到了 6 个收率良好的标题新化合物。其结构经 ¹H、¹³C、³¹P NMR 和元素分析确认。初步杀菌活性测定表明, 化合物 **3c**和 **3d**在 500 μg/mL 浓度下对水稻纹枯病菌 *Pellicularia sasakii* 的抑制率为 48% ~ 50%, 其他化合物对供试菌的活性微弱。

关键词: 6-N-取代的 12H-双苯并 [1, 3, 2]-二氧磷杂八环化合物; 合成; 核磁共振; 杀菌活性

中图分类号: O 626 文献标志码: A 文章编号: 1008-7303(2007)02-0181-04

Synthesis and Fungicidal Activity of 6-N-Substituted 12H-[d, g] [1, 3, 2]-dioxaphosphorcin-6-sulfoxides

SUN Jiā-bng^{1, 2}, WANG Míng-an¹, ZANG Èr-lè¹, CHEN Wán-yì^{1*}

(1. Department of Applied Chemistry, China Agricultural University, Beijing 100094 China;

2. Department of Plant Protection, Laiyang Agricultural College, Qingdao 266109, Shandong Province, China)

Abstract Six novel compounds were synthesized in high yields by the reaction of 2, 4, 6, 8, 10-pentachloro-12H-[d, g] [1, 3, 2]-dioxaphosphorcin-6-sulfoxide with tetrahydropyrole, piperidine, morpholine, pyrrole, imidazole, and 1, 2, 4-triazole respectively. Their structures were confirmed by elementary analysis, ¹H, ¹³C, and ³¹P NMR data. Preliminary bioassay results showed that **3c** and **3d** have moderate inhibition rate (48% ~ 50%) against *Pellicularia sasakii* at 500 μg/mL. Other compounds showed weak inhibition effects against the tested fungi.

Key words 6-N-substituted-12H-[d, g] [1, 3, 2]-dioxaphosphorcin-6-sulfoxide; synthesis; NMR; fungicidal activity

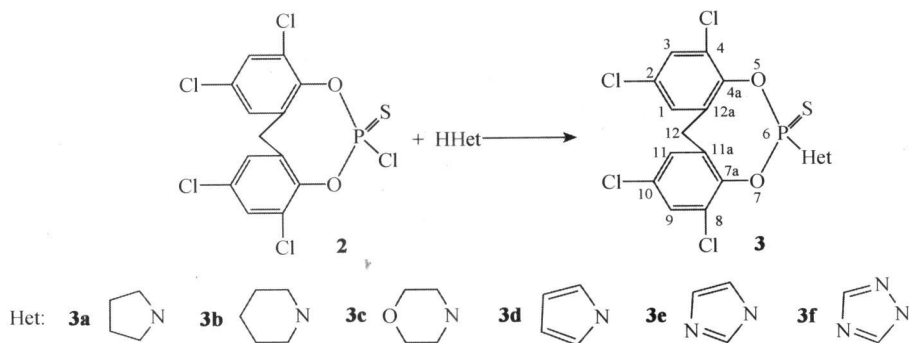
近年来文献中相继报道了一些 12H-双苯并 [d, g] [1, 3, 2]-二氧磷杂八环类化合物具有良好的杀菌活性^[1-5], 因而受到人们的关注。O, O-二烷基硫代磷酸氯 [(RO)₂P(S)Cl] (**1**) 是合成多种硫代磷酸衍生物的重要中间体, 而相应的含二氧磷杂八环基团的 **1** 则报道甚少。前文^[6] 报道了

6-硫-2, 4, 6, 8, 10-五氯代 12H-双苯并 [1, 3, 2]-二氧磷杂八环 (**2**) 的合成及其与醇、酚反应的结果, 本文简报通过化合物 **2** 分别与 6 种含氮杂环化合物 (四氢吡咯、六氢吡啶、吗啉、吡咯、咪唑、1, 2, 4-三唑) 反应, 合成 6-N-取代的 12H-双苯并 [1, 3, 2]-二氧磷杂八环化合物 (**3**) 的结果及其杀菌活性。

收稿日期: 2007-01-31; 修回日期: 2007-04-18.

作者简介: * 陈万义 (1928-), 男, 通讯作者 (Author for correspondence), 教授, 博士生导师, 主要从事有机磷化学及化学杂交剂的研究。
联系电话: 010-62731805; E-mail: chenwany@cau.edu.cn

其合成路线如下:



1 实验部分

1.1 仪器与试剂

FX-90Q 和 Bruker DPX-300 MHz 核磁共振仪 (^1H NMR 以 TMS 作内标, ^{31}P 以质量分数为 85% 的磷酸作外标, CDCl_3 为溶剂); Shimadzu 435 红外光谱仪 (KBr 压片法); ST-O₂ 元素分析仪; Yanaco 熔点仪 (温度计未校正)。

四氢吡咯、六氢吡啶、吗啉、吡咯、咪唑和 1,2,4-三唑均购自市场, 三级纯。

1.2 化合物的合成

1.2.1 化合物 2 的合成 按文献 [6] 的方法制取。

1.2.2 合成反应

(1) 化合物 3a 3b 及 3c 的合成 将 2.17 g (5 mmol) 化合物 2 溶于 50 mL 无水乙腈中, 在室温及搅拌下, 滴加 0.36 g (5 mmol) 四氢吡咯、0.51 g (5 mmol) 三乙胺和 5 mL 无水乙腈的混合物, 约 20 min 加毕, 搅拌回流 1 h, 减压脱溶后得固体, 经水洗、干燥后用乙腈重结晶得 3a 1.93 g 收率 82%, m. p. 200~202 °C。

采用同样的操作, 由化合物 2 与六氢吡啶或吗啉反应分别制取 3b 和 3c。

(2) 化合物 3d 3e 和 3f 的合成 将 0.36 g (5.5 mmol) 吡咯和 0.21 g (5.5 mmol) 金属钾置于 35 mL 无水甲苯中, 在搅拌下滴入 2.2 g 化合物 2, 加毕, 搅拌回流 15 h, 减压脱溶后得固体, 经水洗、干燥后, 用甲苯重结晶得 3d 1.77 g 收率 76%, m. p. 253~254 °C。

用类似的操作, 由化合物 2 与咪唑或 1,2,4-三唑反应分别制取 3e 和 3f。

2 结果与讨论

2.1 合成反应

在三乙胺存在下, 脂肪族杂环化合物四氢吡咯、六氢吡啶和吗啉与 2 在乙腈中回流搅拌 1.0~1.5 h, 经纯化处理得到收率约 82%~84% 的 3 (3a 3b 3c); 而在类似的条件下, 芳香杂环化合物吡咯、咪唑和 1,2,4-三唑则与 2 不反应, 但在金属钾存在下, 其在甲苯中回流约 20 h 可得到收率为 61%~76% 的 3 (3d 3e 3f)。芳香杂环化合物反应活性较低的原因在于其分子的共轭体系降低了亲核性。目标化合物 3 的物化数据见表 1。

2.2 化合物结构鉴定

化合物 3 的 ^1H NMR、 ^{31}P NMR 及 IR 数据见表 2。所有目标化合物的 IR 谱显示在 720~755 cm^{-1} 处有一个中等强度的 P=S 双键吸收峰, 而在 580~615 cm^{-1} 的峰为不明显的弱峰, 其他各官能团都出现在正常位置 (在表 2 中未列出)。

在化合物 3 中, C₁₂亚甲基是 12H-[1,3,2]二氧磷杂八环双苯并类化合物的特征性基团, 这两个质子 (Ha 和 He) 在 [1,3,2]二氧磷杂八环上分别处于 a 键和 e 键上, 由于该类化合物的磷杂八环具有相对固定的 BC 式优势构象, 是磁不等价的, 因此在 ^1H NMR 的图谱中显 dd(Ha) 和 d(He) 两组峰^[5]。在 3 的图谱中均可以清楚地观察到其 dd 峰, δ 在 4.26~4.40 之间, 耦合常数 $^2J_{\text{HH}}$ 为 14.4 Hz, $^5J_{\text{PH}}$ 为 3.6 Hz。在 3d 3e 和 3f 中可以清晰地观察到 d 峰, δ 约为 3.58~3.78; 而在含脂肪族杂环基团的 3a 3b 和 3c 中 d 峰因与杂环质子的峰交盖而难以识别。

从表 2 的数据中可以看到, 在化合物 3 的 ^{31}P NMR

表 1 化合物 3 的物理与分析数据

Table 1 Physical and elemental analytical data for compounds 3

化合物 Compd	分子式 Formula	产率 Yield (%)	熔点 Mp/°C	元素分析 (计算值, %)		
				Elemental analysis (Calcd %)		
				C	H	N
3a	C ₁₇ H ₁₄ C ₄ NO ₂ PS	82	200~202 ^a	43.17(43.52)	3.16(3.01)	2.80(2.99)
3b	C ₁₈ H ₁₆ C ₄ NO ₂ PS	84	202~203 ^a	44.69(44.74)	3.27(3.34)	2.71(2.90)
3c	C ₁₇ H ₁₄ C ₄ NO ₃ PS	80	292~293 ^b	41.79(42.08)	3.01(2.91)	2.60(2.89)
3d	C ₁₇ H ₁₀ C ₄ NO ₂ PS	76	253~254 ^c	43.77(43.90)	1.97(2.17)	2.89(3.01)
3e	C ₁₆ H ₉ C ₄ N ₂ O ₂ PS	69	223~224 ^c	41.68(41.23)	2.39(1.95)	5.63(6.01)
3f	C ₁₅ H ₈ C ₄ N ₃ O ₂ PS	61	202~203 ^c	38.97(38.57)	2.01(1.72)	8.62(9.00)

注: 重结晶溶剂: a 乙腈, b 氯仿, c 甲苯。Note: Recrystallized solvents: a acetonitrile, b chloroform, c toluene.

表 2 化合物 3 的 ¹H, ³¹P NMR and IR 数据Table 2 ¹H, ³¹P NMR and IR data for compounds 3

化合物 Compd	化学位移, δ_{H}	δ_{P}	R (P = S) /cm ⁻¹
3a	1.84~2.12(m, 4H, HeH), 3.36~3.76(m, 5H, HeH, C ₁₂ H), 4.32(dd 1H, C ₁₂ H, J = 14.4, 3.6 Hz), 7.08~7.36(m, 4H, AH)	65.02	720
3b	1.72(br s 6H, HeH), 3.28~3.76(m, 5H, HeH, C ₁₂ H), 4.30(dd 1H, C ₁₂ H, J = 14.4, 3.6 Hz), 7.08~7.40(m, 4H, AH)	64.88	755
3c	3.08~3.96(m, 9H, HeH, C ₁₂ H), 4.26(dd 1H, C ₁₂ H, J = 14.4, 3.6 Hz), 6.80~7.36(m, 4H, AH)	64.47	735
3d	3.58(d 1H, C ₁₂ H, J = 14.4 Hz), 4.36(dd 1H, C ₁₂ H, J = 14.4, 3.6 Hz), 6.32~6.52(m, 2H, HeH), 7.18~7.52(m, 6H, AH, HeH)	52.36	740
3e	3.60(d 1H, C ₁₂ H, J = 14.4 Hz), 4.32(dd 1H, C ₁₂ H, J = 14.4, 3.6 Hz), 7.10~7.42(m, 5H, AH, HeH), 7.59(s 1H, HeH), 8.24(s 1H, HeH)	48.59	755
3f	3.78(d 1H, C ₁₂ H, J = 14.4 Hz), 4.40(dd 1H, C ₁₂ H, J = 14.4, 3.6 Hz), 7.18~7.48(m, 4H, AH), 8.16(d 1H, HeH), 8.84(s 1H, HeH)	43.68	730

谱中, δ_{P} 与杂环基团存在下述关系: 含脂肪族杂环基团的 3(3a, 3b, 3c), δ_{P} (64~65) 处于低场, 而含芳香杂环基 3(3d, 3e, 3f) 的 δ_{P} 处于高场 (48~53), 3d 的 δ_{P} 处于最高场 (43)。

化合物 3 的 ¹³C NMR 数据是根据电负性、峰的强度、P-C 耦合并参考有关文献的数据^[5, 6]归属的。以化合物 3d 为例, 其 1, 3, 2-二氧磷杂八环部分的 7 个碳原子均可以观察到, 其中 C_{4a, 7a} 与电负氧原子相连而处于最低场, δ 为 142.61, C₁₂ 则处于最高场, δ 为 31.80 与氯原子相连的 C_{2, 10} 和 C_{4, 8} 则由于 C_{4, 8} 原子存在 P-C 耦合而得以区分, C_{4, 8} 为 135.88, C_{2, 10} 为 131.40, C_{11a, 12a} 也因存在 P-C 耦合而得以与 C_{1, 11}, C_{3, 9} 区分, C_{11a, 12a} 其 δ 为 128.14 余下两条谱线则参照文献^[5, 6]归属 C_{1, 11} 为 129.19, C_{3, 9} 为 129.91。其他化合物的 ¹³C NMR

数据通过与 3d 进行比较可以得到归属。在 3 的氮杂环部分, 其碳原子的峰参照氮杂环本身各个碳原子的化学位移很容易获得指认, 归属结果见表 3。在大多数目标化合物中均可以观察到 ²J_{PC} 和 ³J_{PC} 耦合: ²J_{PC} 为 6.5~8.3 Hz, ³J_{PC_{4, 8}} 约 4.1~5.1 Hz, ³J_{PC_{11a, 12a}} 约 4.5~5.5 Hz, 亦可以观察到部分化合物杂环部分的 ²J_{PC} 和 ³J_{PC} 耦合现象。

2.3 生物活性

采用含毒介质法 (离体) 和盆栽法 (活体), 分别测试了目标化合物对几种病原菌的杀菌活性。结果 (见表 4) 表明: 在离体试验中, 新化合物 (50 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 对 4 种供试菌的活性均欠佳; 在活体试验 (500 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 中, 除 3c 和 3d 对水稻纹枯病菌的药效为 48%~50%, 3b 对小麦叶锈病菌的药效为 40% 之外, 其他化合物的活性亦不佳。

表 3 化合物 3 的 ^{13}C NMR 数据
Table 3 ^{13}C NMR data for compounds 3

化合物 Compound	^{13}C NMR, δ									
	C ₁₁	C ₂₀	C ₃₉	C ₄₈	C _{47a}	C _{11a, 12a}	C ₁₂	PNC	PNC C	PNC C C
3a	128.54	130.09	129.34	135.79	143.46 (6.8)	128.05 (5.0)	31.77	47.67 (5.0)	25.89 (9.6)	-
3b	128.32	129.80	128.96	135.60	143.48	127.92	31.70	46.02	25.14	23.48
3c	128.78	130.44	129.49	135.95	143.47 (4.1)	128.18 (6.5)	31.89 (5.5)	45.61	66.14 (5.5)	-
3d	129.19	131.40	129.91	135.88	142.61 (4.6)	128.14 (6.9)	31.80 (5.1)	123.12 (7.4)	114.26 (11.9)	-
3e	127.59	127.47	128.30	136.27	147.26 (5.1)	128.08 (8.3)	32.19 (4.5)	119.32	134.35	-
3f	127.83	128.08	128.49	136.09	146.45 (5.0)	128.01 (8.3)	32.08 (4.7)	145.59	-	-

表 4 化合物 3 的杀菌活性 (抑制率, %)

Table 4 Fungicidal activities of compounds 3 (Inhibition rate, %)

处理 Treatment	病原菌 Fungi	化合物 Compound				
		3a	3b	3c	3d	3e
活体 In vivo (500 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	黄瓜灰霉病菌 <i>Botrytis cinera</i>	40	0	19	12	31
	油菜菌核病菌 <i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	0	22	11	17	6
	水稻纹枯病菌 <i>Pellicularia sasakii</i>	16	19	50	48	28
	小麦叶锈病菌 <i>Puccinia recondite f. sp. tritici</i>	0	40	30	0	0
离体 In vitro (50 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	番茄早疫病菌 <i>Alternaria solani</i>	0	25	17	3	7
	棉花立枯病菌 <i>Rhizoctonia solani</i>	0	17	17	17	10
	苹果轮纹病菌 <i>Alternaria mali</i>	0	15	15	15	8
	花生褐斑病菌 <i>Mycosphaerella arachidis</i>	7	0	0	14	0

参考文献:

- [1] CHEN Wan-yi (陈万义), WANG Min (王敏), GE Wen-xia (葛雯霞). 1,3,2-二氧磷杂环辛烷类化合物——一类新杀菌剂: CN-ZL 96100043.0 [P]. 2000.
- [2] CHEN Wan-yi (陈万义), GE Wen-xia (葛雯霞), WANG Min (王敏). 6-硫-6-烷硫基-12H-氯代双苯并 [d, g] [1,3,2]-二氧磷杂八环的合成 [J]. *Chin J Pestic Sci* (农药学报), 2000, 2(1): 7-12.
- [3] YUAN Guang-yao (袁光耀), YANG Dai-bin (杨代斌), CHEN Wan-yi (陈万义). 6-硫-6-烷硫基-12H-氯溴代双苯并 [d, g] [1,3,2]-二氧磷杂八环的合成 [J]. *Chin J Pestic Sci* (农药学报), 2000, 2(2): 11-16.
- [4] VENUGOPALIM, REDDY C D. Synthesis and Antimicrobial Activity of 2,10-Dichloro-6-substituted-4,8-dinitro-12H-dibenzo [d, g] [1,3,2]-dioxaphospho cin 6-oxides/sulfides [J].

Heteroatom Chem, 2001, 12: 10-15.

- [5] KUMAR K A, KASTHURAI H M, STEPHEN BABU M E, et al. Synthesis Spectral and Antimicrobial Activity of 6-Alkylkarbamato-2,10-dichloro-12-trinitrobenzyl-12H-dibenzo [d, g] [1,3,2]-dioxaphospho cin 6-oxides [J]. *Synthetic Communication*, 2003, 33(5): 819-825.
- [6] YANG Dai-bin (杨代斌), CHEN Wan-yi (陈万义), ZANG Er-le (臧二乐). 五氯代-12H-双苯并 [d, g] [1,3,2]-二氧磷杂八环的合成与化学 [J]. *Chin J Org Chem* (有机化学), 2001, 21(9): 685-690.

(Ed JIN SH)